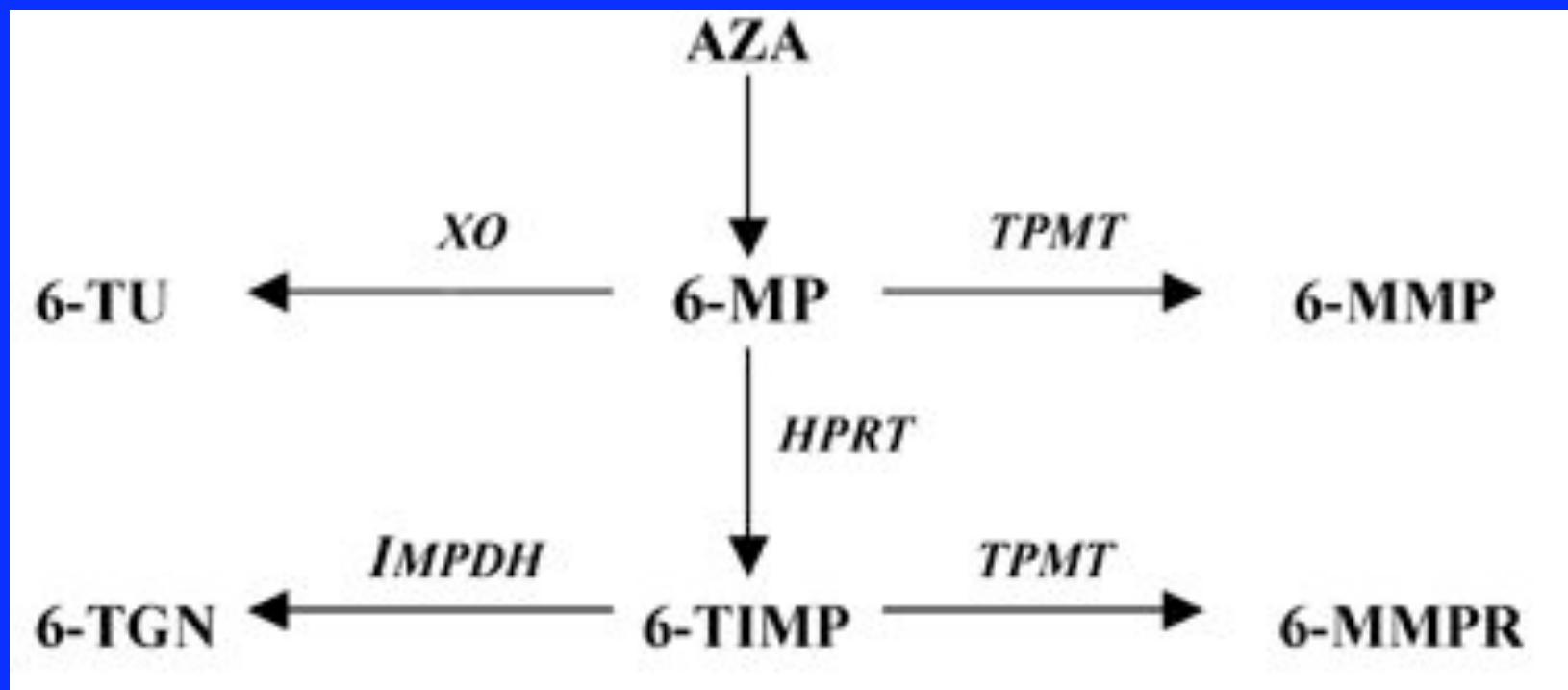


HEPATOTOXICITE DES IMMUNOSUPPRESSEURS CONDUITE PRATIQUE

A Vallet-Pichard

Azathioprine Imurel® 6-MP Purinethol ®



6-TGN: métabolite actif

6-MMPR: métabolite inactif

Azathioprine et 6-MP

- Prévalence 3,3% (études rétrospectives)
- Taux annuel d'hépatotoxicité de 1,4%.

Gisbert AM J Gastroenterol 2007

- Etude prospective: prévalence 10%

Batisda Aliment Pharmacol Ther 2005

- Habituellement dans les premiers mois de ttt (1,5 à 5 mois)

Dubinsky Gastroenterology 2000

- Peut survenir tardivement (jusqu'à 8 ans), éliminer autres causes

Shave Am J Gastroenterol 2007

Azathioprine et 6-MP

- Asthénie, nausées, céphalées, augmentation des transaminases
 - Réduction des doses ou arrêt: résolution des symptômes

Present Ann Intern Med 1989

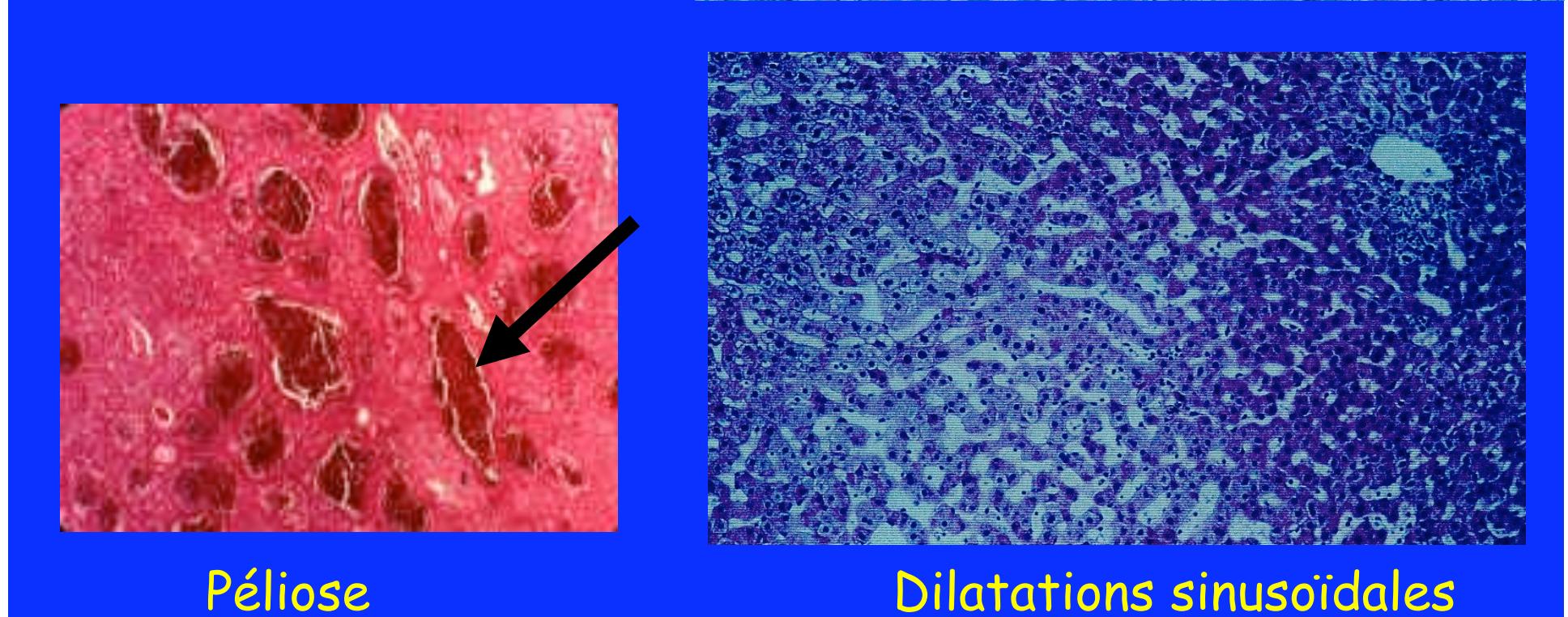
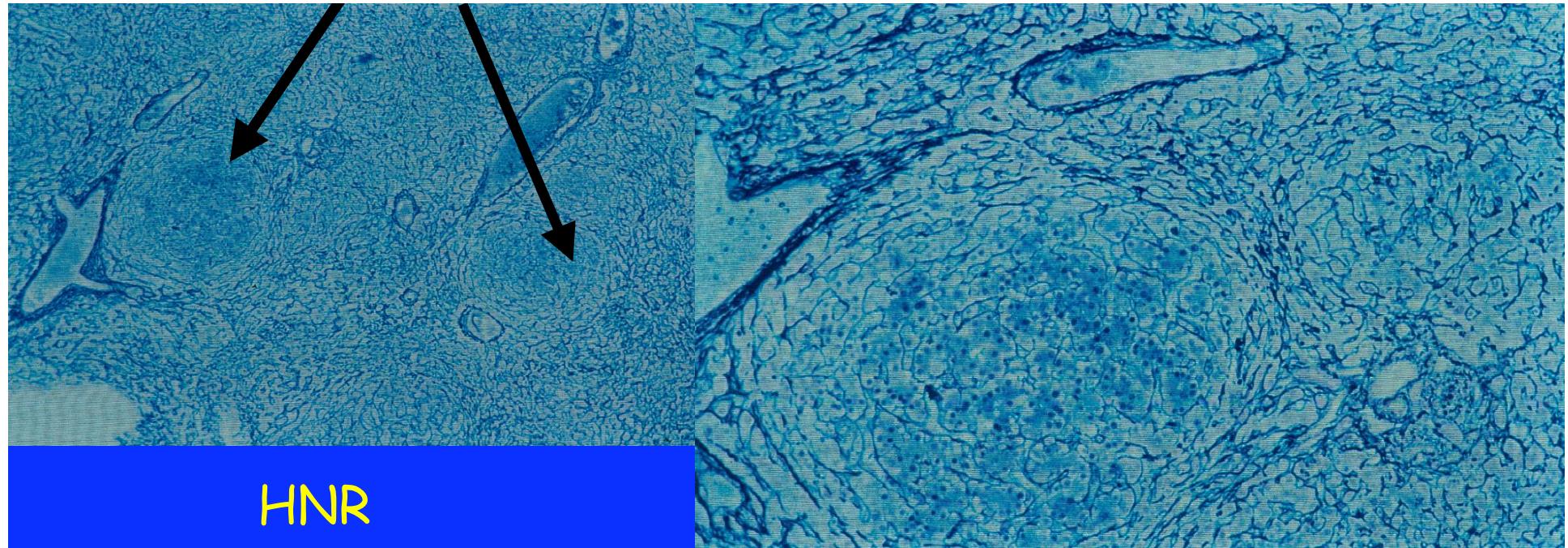
- Cholestase isolée +++

Romagnuolo Can J Gastroenterol 1998

- Risque similaire de toxicité hépatique avec AZA et 6-MP: incidence 2,1% et 2,7 %,

Azathioprine et 6-MP

- Hypersensibilité
 - Précocement (2 à 3 premières semaines)
 - ↑ Bili PAL et ↑ modérée des transaminases
 - Réaction cholestatique idiosyncrasique
 - Lésions vasculaires (toxicité dose dépendante)
 - Dilatations sinusoidales
 - Fibrose périsinusoidale
 - Péliose
 - MVO
 - HNR
- Degos Gut 1978,
Duvoux GCB 1991
Roland Rev Med Liege 1998
Russman Eur J Gastroenterol
Hepatol 2001
Daniel GCB 2005*



Facteurs favorisants la toxicité vasculaire hépatique de l'AZA

1) Déficit en TPMT (\geq 6-TGN)

Breen Liver Transplant 2005

1) Médicaments (allopurinol)

2) Thrombopathies *Barbier-Beaulieu SNFGE 2001*

3) Autres hépatopathies *Pol Transplantation 1996*

Azathioprine et 6-MP

- Lien entre taux élevé de 6-MMPR et anomalies des tests hépatiques discuté

Oui

Dubinsky *Gastroenterology* 2000

Cuffari *Gut* 1996, *Gut* 2001

Mardini *J Clin Gastroenterol* 2003

Non

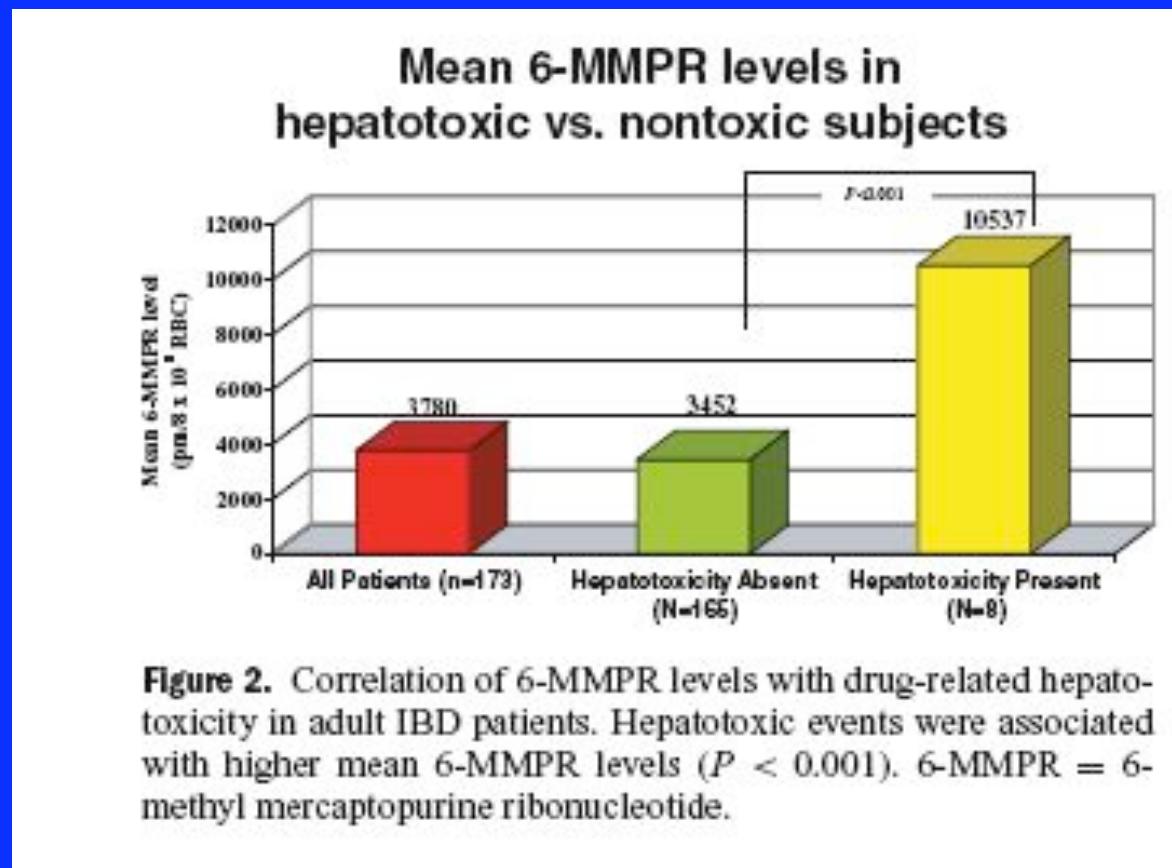
Gupta *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001

Azathioprine et 6-MP

- 173 adultes MICI
- 4,6% (8/173) de toxicité hépatique:
 - Transa > 2 N
- Risque d'hépatotoxicité
 - 11,4% si 6-MMPR > 5,300 pmol/8 \times 10⁸RBC
 - vs 2,3% si 6-MMPR < 5,300 pmol/8 \times 10⁸RBC
 - Durée moy de ttt: 32 mois
 - 3 premiers mois (3/8)
 - 50 mois (25-94) (5/8)

Shaye Am J Gastroenterol 2007

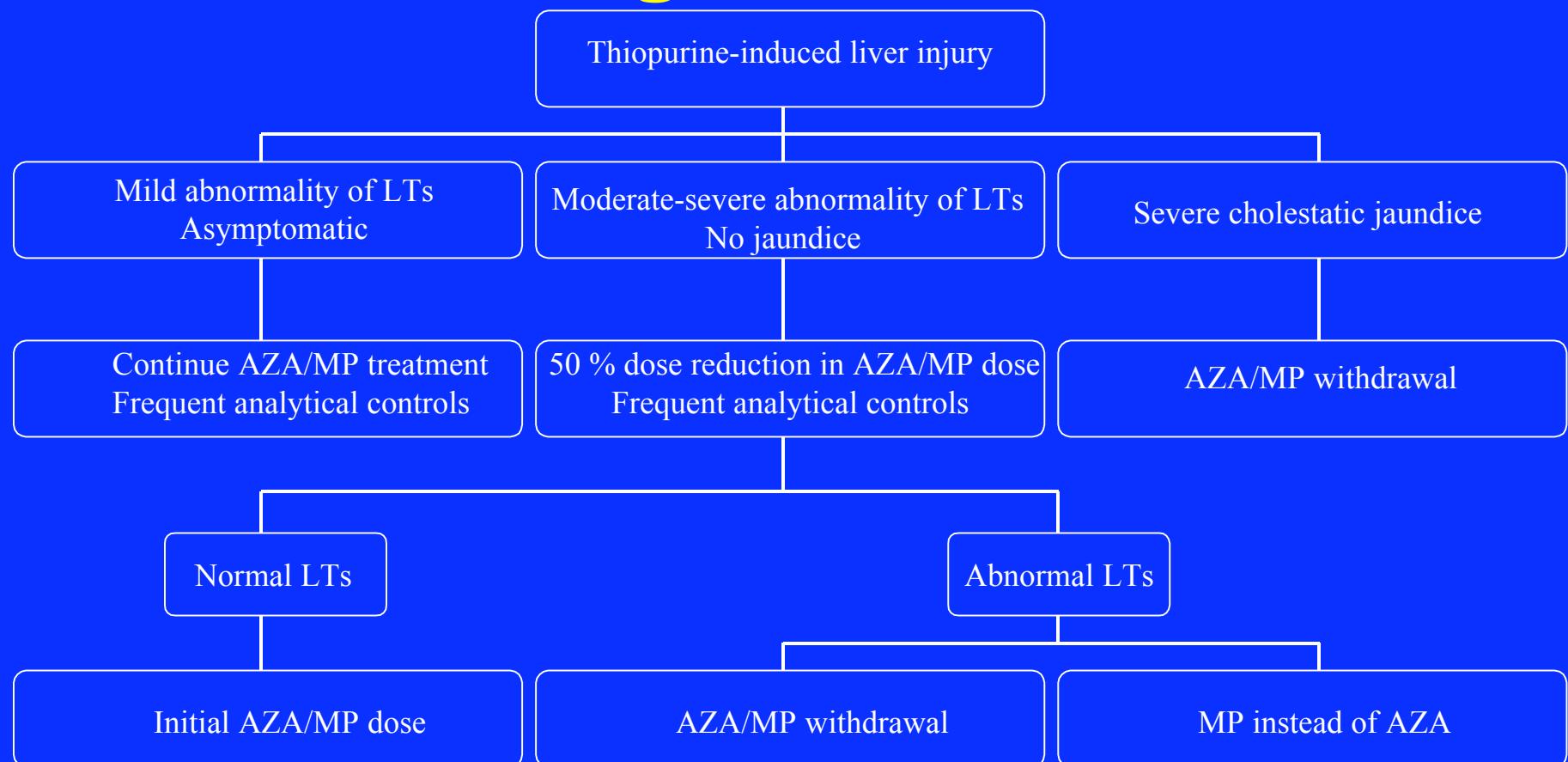
Azathioprine et 6-MP



Azathioprine et 6-MP

- Faibles Se et Spé du dosage de 6-MMPR pour le diagnostic d'hépatotoxicité
 - 90% des patients ayant un dosage de 6-MMPR $> 5,300 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ ont des transaminases normales
 - 40% des patients ayant une hépatotoxicité ont des taux de 6-MMPR $< 5,300 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$
- Dosage 6-MMPR seul pour détecter une hépatotoxicité = Non
 - Surveillance des transaminases

Algorithme



PBH indiquée quand les anomalies de BH persistent malgré l'arrêt du ttt ou en cas d'HTP ou d'HMG

Toxicité hépatique du 6-TG (Lanvis ®)

Traitement proposé au cours des MICI en cas d'intolérance à l'AZA ou au 6-MP.

Bonne tolérance clinique du 6-TG

MAIS

30% d'HNR

Délai moyen: 12 mois

Sexe Masculin

plaquettes < 200 000 / mm³

6-TG et HNR

- 26 patients, 6-TG, 38 mois (12-45)
- 24 PBH analysables: 6 (25%) HNR
- Gradient de pression
 - Groupe HNR: 7 mmHg (3-14)
 - Groupe sans HNR: 3 mm Hg (2-5)
- 2 patients HTP avérée (13 et 14 mmHg), 1 gradient de pression modérément élevé (7 mmHg)
- 1 an après l'arrêt du ttt: ↓ gradient de pression chez les 3 patients
Ferlitsch Am J Gastroenterol 2007

Thiopurines et surveillance hépatique

- Ttt par 6-MP ou AZA
 - BHC S2 S4 S8 S12 puis tous les 3 mois
- Ttt par 6-TG
 - BHC S1 S2 S4 S8 S12 puis tous les 3 mois
 - PBH après 6 à 12 mois de ttt puis à 3 ans puis tous les 3 ans
 - FOGD
 - Intérêt de l'IRM

Seiderer J Hepatol 2005

Gisbert Am J Gastroenterol 2007

Ciclosporine Neoral®

Hépatotoxicité rare

Dose-dépendante

Réversible à la diminution des doses

Cholestase hépatocellulaire pure

Prévalence: 49% à 58%

Délai : 1 à 13 mois (94% < 3 mois)

Histologie: Hypertrophie épithéliale des canaux biliaires - Absence d'inflammation

Kassianides et al. Dig Dis Sci. 1990

Kahan et al. Transplantation. 1987

Conduite à tenir

- 1) Réduction de la posologie: amélioration quasi constante
- 2) Relais avec un autre IS (FK 506)
Yang et al. Transplantation 2000
- 3) Intérêt AUDC?
- 4) Eviter médicaments métabolisés par le CYP3A4

Méthotrexate et hépatotoxicité

- Peu fréquente

Etude rétrospective: 673 patients traités par MTX pendant 13 ans :

- arrêt du traitement chez 316 patients
- 37 (5,5%) pour raison hépatique

Kinder, Rheumatology 2005

Cytolyse hépatique

- Effet secondaire hépatique le plus fréquent
 - chez 20 à 50% des patients
- Conduite pratique
 - si $> 2N$: arrêt du MTX 1 à 2 semaines
 - si normalisation des transaminases : reprise du MTX
 - associer l'acide folique (5 à 10mg) le lendemain de la prise de MTX.

Fibrose - Cirrhose

- Au cours du traitement du psoriasis :
 - Fibrose : 14 à 24 %
 - Cirrhose : 0 à 21%
 - Dose cumulée > 3g : 50% de fibrose - 20% de cirrhose
 - Au cours du traitement de la PR :
 - Fibrose : 3 à 15%
 - Cirrhose : 0 à 2%
 - Etude rétrospective (16600 patients, MTX > 5 ans) : 24 cirrhoses
- ➔ risque de cirrhose évalué à 1/1000 à 5 ans.

Fibrose - Cirrhose

FDR d'évolution vers une cirrhose :

- Intoxication alcoolique
- Surpoids
- Diabète de type 1
- Durée du traitement
- Dose cumulée

seuil critique = 1,5 à 2 g

- Age > 60 ans,
- Sd de Felty,
- Hépatites B ou C,
- Ttt antérieur par vit A

Ahren, Inflammation Research 1998

West, Rheumatic disease clinics of North America 1997

NASH

- PBH chez 24 patients sous MTX au long cours pour un psoriasis
 - NASH: 17/24 (70%)
 - 13 avec d'autres FDR de NASH associés
 - 4 sans autres FDR mais dose cumulée > 6,5g

=> NASH aggravée par MTX
MTX peut être le seul responsable de lésions de NASH à très forte dose.

Surveillance biologique

ASAT/ALAT:

Prévalence = 6%

Transitoire
entre 3 et 6 mois

Transa aN^{al} → Attention

Cpt fibrose peut survenir avec transa N^{al}

Recommandation:

Bilan hépatique tous les 3 mois

Si transa aN^{al}: surveillance mensuelle

Si transa aN^{al} à 3 reprises ou > 120 UI/l: PBH

Clunliffe et al. Aliment Pharmacol Ther 2000

Surveillance histologique

Si FDR +: PBH pré-traitement (3 mois)

Selon l'indication:

Maladie de Crohn: 20 patients

dose cumulée moyenne = 2633 mg

durée moyenne = 132 semaines

→ 1/20 = Fibrose

⇒ PBH non indiquée

TE et al. Am J Gastroenterol 2000

Surveillance histologique

Selon l'indication:

Psoriasis:

Prévalence de cirrhose: - avec MTX = 7 à 10%
- sans MTX = 0,6%

Risque de progression vers la cirrhose: 6,7% / 1g

Associations co-morbides: alcool, obésité, diabète, VHC

⇒ PBH: **tous les 1,5 g** *Clunliffe Aliment Pharmacol Ther 2000*
tous les 2 ans

En pratique : rarement fait et peu d'intérêt

- 31 patients, doses cumulées de MTX de 3266 mg en moy (280,5 sem)

Aucun cas de cirrhose, progression de la fibrose

↑ 26% de la PBH à 1 an et 11% à 2 ans

Surveillance histologique

Selon l'indication:

Polyarthrite rhumatoïde:

Hépatotoxicité 2,5 à 5 fois moins fréquente que psoriasis

Cirrhose à 5 ans de MTX = 0,94%

Pourquoi? Moins d'AINS et stéroïdes, Moins d'alcool

Prévalence de transa aN^{al} ⇔ le degré d'atteinte hépatique

⇒ PBH 1) si transa aN^{al} 5/9 en 12 mois
6/12 en 12 mois

2) Albumine limite inf

Kremer, Arthritis Rheum 1994

Surveillance histologique

- CAT en fonction des résultats de la PBH
 - Stades I, II, IIIa :
→ poursuite du ttt, même surveillance
 - Stades IIIb, IV :
→ arrêt du ttt
 - Refus de la PBH et persistance des anomalies biologiques :
→ arrêt du ttt
- Classification de Roenigk:
 - I : normal - stéatose modérée - inflammation portale modérée
 - II : stéatose moyenne à sévère - inflammation portale moyenne à sévère
 - IIIa : fibrose modérée
 - IIIb : fibrose moyenne à sévère
 - IV : cirrhose

Kremer, *Arthritis Rheum* 1994

Méthotrexate et hépatotoxicité

- Hépatotoxicité certaine du MTX
- Cytolyse fréquente mais régressive
- Effets hépatiques graves rares : fibrose, cirrhose, NASH.
- Réactivation virale B
- PBH indiquée seulement en cas d'autres FDR hépatiques ou en cas d'augmentation persistante des transaminases.
- Intérêt des marqueurs de fibrose non invasifs ?

Anti TNF

Anti CD 20

- Anti TNF α
 - Etanercept Enbrel®
 - Infliximab Remicade®
 - Adalimumab Humira®
- Anti CD 20
 - Rituximab MabThera®
- Hépatotoxicité propre rare
- Risque de réactivation virale P+++
Saleem, Arthritis Rheum 2001, Westhoff Blood 2003, Van de Putte Ann Rheum Dis 2003